

資 料



「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する参考資料

社団法人 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会

ポジトロン核医学利用専門委員会 核薬学ワーキンググループ[†]

113-8941 東京都文京区本駒込2-28-45

Key Words : ^{18}F FDG, ^{15}O -water, ^{13}N -ammonia, ^{11}C -L-methionine, ^{11}C -sodium acetate, ^{11}C -choline, ^{18}F -sodium fluoride, ^{11}C -flumazenil, drug product standard code, manufacturing control standard code, manufacturing hygiene control standard code, quality control standard code, manufacturing direction, manufacturing record, quality record

はじめに

本資料は、「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」の運用にあたり、基準書、手順書、記録などのさまざまな整備しておくべき書類のうち、現時点で手引きとして提供可能なも

のを取りまとめたものである。ただし、ここに収載されている各種の書類の様式や内容はあくまで一つの例であり、各施設は、「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」、その基準に関する解説及びここに記載する参考資料などを参照し、それぞれの施設の状況を考慮して、施設に適した書類を個別に作成するものとする。

なお、本資料は、現時点における情報を基に作成されたものであり、今後新たな情報の提供や整備に伴い、逐次追加、改定される予定である。

Reference Materials for Standards of Compounds Labeled with Positron Emitting Radionuclides Approved as Established Techniques for Medical Use (2009 revision)

Nuclear Pharmacy Workgroup, Subcommittee on Medical Application of Positron Emitting Radionuclides, Medical Science and Pharmaceutical Committee, Japan Radioisotope Association : 2-28-45, Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8941, Japan.

[†]ポジトロン核医学利用専門委員会

委員長 米倉 義晴（独放射線医学総合研究所）

同専門委員会核薬学ワーキンググループ

主 査 佐治 英郎（京都大学大学院薬学研究科）

委 員 井上 修（大阪大学大学院

医学系研究科）

岩田 鍊（東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター）

鈴木 和年（独放射線医学総合研究所）

前田 稔（九州大学大学院薬学研究院）

安原 真人（東京医科歯科大学医学部
附属病院）

（所属は2008年11月現在）

目 次

資料1. 製造管理組織図（例）

資料2. 製品標準書（例）

- (1) 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース (^{18}F) 注射液
- (2) アンモニア (^{13}N) 注射液
- (3) 水 (^{15}O) 注射液
- (4) L-メチオニン (^{11}C) 注射液
- (5) 酢酸 (^{11}C) 注射液
- (6) コリン (^{11}C) 注射液
- (7) フッ化ナトリウム (^{18}F) 注射液
- (8) フルマゼニル (^{11}C) 注射液

資料3. 製造管理基準書（例）

- 資料 4. 製造衛生管理基準書 (例)
- 資料 5. 品質管理基準書 (例)
- 資料 6. 入退出手順書 (例)
- 資料 7. クリーンベンチ操作手順書 (例)
- 資料 8. 浮遊微粒子試験標準作業書 (例)
- 資料 9. 空气中微生物試験標準作業書 (例)
(落下菌試験標準作業書, 浮遊菌試験標準作業書)
- 資料 10. 付着菌試験標準作業書 (例)
- 資料 11. 原料及び資材の品質管理記録 (例)
- 資料 12. 製造指図書, 製造記録 (例)
- (1) 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース (^{18}F) 注射液 (^{18}F)FDG 注射液)
- (2) アンモニア (^{13}N) 注射液
- (3) 水 (^{15}O) 注射液
- (4) L-メチオニン (^{11}C) 注射液
- (5) 酢酸 (^{11}C) 注射液
- (6) コリン (^{11}C) 注射液
- (7) フッ化ナトリウム (^{18}F) 注射液
- (8) フルマゼニル (^{11}C) 注射液
- 資料 13. 品質試験記録 (例)
- (1) 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース (^{18}F) 注射液 (^{18}F)FDG 注射液)
- (2) アンモニア (^{13}N) 注射液
- (3) 水 (^{15}O) 注射液
- (4) L-メチオニン (^{11}C) 注射液
- (5) 酢酸 (^{11}C) 注射液
- (6) コリン (^{11}C) 注射液
- (7) フッ化ナトリウム (^{18}F) 注射液
- (8) フルマゼニル (^{11}C) 注射液
- 資料 14. 浮遊微粒子試験記録 (例)
- 資料 15. 空气中微生物試験記録 (浮遊菌試験記録) (例)
- 資料 16. 空气中微生物試験記録 (落下菌試験記録) (例)
- 資料 17. 付着菌試験記録 (例)

資料 1. 製造管理組織図 (例)

製造管理者 _____ 製造管理責任者 (氏名 ○○ ○○)
(氏名 ○○ ○○) 品質管理責任者 (氏名 ○○ ○○)

資料 2. 製品標準書 (例)

(1) 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース (^{18}F) 注射液

(i) 水酸化ナトリウムを用いて加水分解する場合

製品標準書

1. 薬剤の名称, 成分

1) 名 称

2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース (^{18}F) 注射液 (^{18}F)FDG 注射液)

2) 成 分

成 分	内容量/1 mL あたり	内容量/1 回合成あたり
主 薬： 2-デオキシ-2-フルオロ-D- グルコース(^{18}F) ($[\text{F}^{18}\text{F}]\text{FDG}$)	合成終了時： ○○○ MBq ～ ○○ GBq	合成終了時： ○○○ MBq ～ ○○ GBq
他の成分等： 注射用水	1 mL	17 ～ 21 mL

2. 合成装置の医療機器承認番号

○○○○○○社製 FDG 合成装置○○○○ 医療機器承認番号：○○○○

3. 原料及び製品の規格及び試験方法

1) 原材料の規格及び試験方法

a. 有機化合物（主な原料）

1	成分名	マンノーストリフレート ^{*1)} ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_{12}\text{S}$)
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準：	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 受入れ基準： 外観 白色～わずかにうすい褐色，結晶～粉末 融点 119 ～ 122℃ 純度 98%以上 トリフレートアニオン 0.2%以下
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書のコピーは，添付書類 I に示す。
5	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期限内であることを確認する。
6	保管方法	1. 保管容器：不活性ガスを満たし密封した褐色ガラスバイアル内に保管 2. 保管条件：冷凍庫内（-20℃）

*1) マンノーストリフレートは受入れ基準を満たした相当品（ABX 社など）を用いることができる。

b. フッ化物 (^{18}F) イオンの製造に使用するターゲット水（出発物質）並びにサイクロトロン
【ターゲット水（出発物質）】

1	ターゲット水 ^{*1)}	$[\text{F}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○

3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書または添付書類Ⅱの方法により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 受入れ基準： 無色澄明の液体 純度 ($\text{H}_2\text{O} > 98\%$) または電気伝導度 ($< 150 \mu\text{S/cm}$) 粒子・異物を認めない。
4	製造のために使用するロット検査の規格	供給元の分析証明書または添付書類Ⅲの方法により，上記受入れ基準を満たしていることを確認する。
5	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書のコピーは，添付書類Ⅱに示す。

*1) ターゲット水は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【フッ化物 (^{18}F) イオンの製造に使用するサイクロترون】

製造者名：○○○○○○株式会社 型式：○○○○

c. 製剤に含まれる他の成分

[^{18}F]FDG 注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準 ^{*1)}
注射用水	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方

*1) 原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

d. 合成試薬，精製物質，消耗品，交換部品^{*1)}

名称	使用目的	供給者名 ^{*1)}	仕様と受入れ基準 ^{*2)}
クリプトフィックス 2.2.2 ^{*3)} (Kryptofix 2.2.2)	反応試薬	○○○社	分析証明書
無水アセトニトリル	反応溶媒	○○○社	純度 $\geq 99.8\%$ 、 $\text{H}_2\text{O} \leq 10 \text{ ppm}$
炭酸カリウム ($\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$)	合成試薬 イオン交換樹脂の洗浄	○○○社	純度 $\geq 99.995\%$
1 mol/L 水酸化ナトリウム	加水分解	○○○社	1 mol/L 定量分析用
試薬キット F ^{*4)}	合成試薬	○○○社	調剤証明書
消毒用エタノール	精製樹脂の活性化	○○○社	日本薬局方
注射用水	製剤の溶媒 精製樹脂の洗浄 イオン交換樹脂の洗浄	○○○社	日本薬局方
アクセル QMA ライトカートリッジ ^{*5)}	フッ素イオンの吸着	○○○社	分析証明書
IC・H カートリッジ ^{*6)}	製剤の精製 (不純物の除去)	○○○社	分析証明書

PS-2 カートリッジ ^{*7)}	製剤の精製 (不純物の除去)	○○○社	分析証明書
アルミナカートリッジ ^{*8)}	製剤の精製 (不純物の除去)	○○○社	分析証明書
FDG 合成カセット	FDG の合成	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ ^{*9)}	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ ^{*10)}	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
試薬用バイアル ^{*11)}	試薬の充填	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
¹⁸ O-水回収バイアル ^{*11)}	ターゲット水の回収	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
製品バイアル ^{*11)}	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
素素ボンベ	試薬・薬剤の移送	○○○社	純度> 99.9999%

*1) 合成試薬, 消耗品, 交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2) 原材料は全て, 肉眼により異常のないことを確認する。

*3) Kryptofix 2.2.2 は Merck 社の製品である。

*4) 試薬キット F には, アセトニトリル, Kryptofix 2.2.2, 炭酸カリウム溶液, 0.3 mol/L 水酸化ナトリウム, QMA 活性化試薬, 注射用水バイアルが含まれる。

*5) アクセル QMA ライトカートリッジ (Sep-Pak Light Accell QMA) は Waters 社の製品である。

*6) IC-H カートリッジは Alltech 社 (Maxi-Clean Cartridges IC-H) を用いることができる。

*7) PS-2 カートリッジ (Sep-Pak PS-2) は Waters 社の製品である。

*8) アルミナカートリッジとしては, Waters 社 (Sep-Pak Plus Alumina N) 及び相当品を用いることができる。

*9) 滅菌用フィルタは MILLIPORE 社 (Millex-GS) を用いることができる。

*10) 製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社 (Dualetex) を用いることができる。

*11) 試薬用バイアル, ¹⁸O-水回収バイアル, 製品バイアルは, 日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

e. 標準物質

以下の化合物を [¹⁸F]FDG 注射液の品質管理用として用いる。

	標準物質	供給者名 ^{*1)}	仕様と受入れ基準
1	2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose	○○○社	分析証明書
2	2-Chloro-2-deoxy-D-glucose	○○○社	分析証明書
3	エタノール	○○○社	試薬特級
4	アセトニトリル	○○○社	試薬特級

*1) 各標準物質は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

2) 製品の規格及び試験方法

2-1) 製品の規格及び試験頻度

項 目	規 格 値	頻 度 ^{*1)}
1. 規格		
1・1. ロットあたりの容量	19 mL±2 mL	毎合成後
1・2. 放射能	—	毎合成後
1・3. 比放射能	37 MBq/ μ mol 以上	(理論値) ^{*2)}
1・4. 半減期	105～115 分	毎合成後
2. 性状		
2・1. 性状	澄明	毎合成後
2・2. 粒子の有無	認めない	毎合成後
3. エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
4. 無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5. pH	5.0～8.0	毎合成後
6. 確認試験	511 keV にピークを認める	1 回 / 年以上
7. 純度試験		
7・1. 放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1 回 / 年以上
7・2. 放射化学的純度	95%以上	毎合成後
7・3. エタノール	2 000 ppm 以下	1 回 / 年以上
7・4. アセトニトリル	164 ppm 以下	1 回 / 年以上
7・5. アルミニウムイオン	10 ppm 以下	毎合成後
7・6. CIDG	40 ppm 以下	1 回 / 年以上
7・7. Kryptofix 2.2.2	40 ppm 以下	毎合成後

*1) 頻度

- ・初めて合成を行うとき、長期間使用しなかった後、製造工程・設備・装置を変更した場合、作業従事者を変更した場合（例えば、新しい作業者の参入）には、全ての検定を実施し、3 ロット連続して適合していることを確認すること。
- ・毎合成後：毎回の合成後、検定を実施する。
- ・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で、定期的に検定を実施する。
- ・毎合成後（事後）：使用開始前に、3 ロット連続した検定において適合するとき、これ以降の検定を事後検定とする。ただし、不適合が生じた場合、その要因を排除し、3 ロット連続した検定において適合すること。

*2) 毎合成時、比放射能としては理論値を用いる。ただし、1 回/年以上は製品中に含まれる非放射性 FDG の量を測定し、規格値以上であることを確認する。

2-2) 製品の試験方法

項 目	試験方法
1. 規格	
1-1. ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし, [^{18}F]FDG 注射液の液量を, 容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
1-2. 放射能	[^{18}F]FDG 注射液の全部または一部の放射能をガンマ線測定法 ^{*1)} により測定する。
1-3. 比放射能	[^{18}F]FDG 注射液の放射能及び液体クロマトグラフ法を用いて測定した FDG の量から算出する ^{*2)} 。
1-4. 半減期	[^{18}F]FDG 注射液の放射能の減衰を, ガンマ線測定法 ^{*1)} に従って同じ測定条件で測定し, 放射能の半減期を算出する。
2. 性状	
2-1. 性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし, 鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
2-2. 粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし, 鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
3. エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法 ^{*3)} を用いて行う。
4. 無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム ^{*4)} を用いて行う。
5. pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙 ^{*5)} により測定する。
6. 確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による。
7. 純度試験	
7-1. 放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による。
7-2. 放射化学的純度	ラジオ薄層クロマトグラフ法 ^{*6)} またはラジオ液体クロマトグラフ法 ^{*7)} にて行う。得られた放射能クロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3. エタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う ^{*8)} 。
7-4. アセトニトリル	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う ^{*8)} 。
7-5. アルミニウムイオン	アルミニウムイオン試験紙 ^{*9)} に試料を滴下し, 3 分間放置後, 試験紙の呈色を標準変色表と比較する。
7-6. CIDG	電気化学検出器を備えた液体クロマトグラフ法にて行う ^{*10)} 。
7-7. Kryptofix 2.2.2	薄層クロマトグラフ法にて行う ^{*11)} 。

*1) ガンマ線測定法

[^{18}F]FDG 注射液の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は, あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ, 井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリアプレート (またはキュリーメータ) により行うものとし, その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準 (2009 年改定)」のⅢ. 一般試験法 4 ガンマ線測定法に準じる。

*2) 比放射能測定法

[^{18}F]FDG 注射液の一定量を精密に量り, 放射能をガンマ線測定法^{*1)}に従って定量する。電気化学検

出器を用いる液体クロマトグラフ法により FDG 標準液について検量線を作成する。 $[^{18}\text{F}]$ FDG 注射液の一定量について同様の試験を行い、検量線より $[^{18}\text{F}]$ FDG 注射液の FDG の量を求め、比放射能を算出する。液体クロマトグラフ法において、カラムとしてダイオネクス社「CarboPak PA-1 4×250 mm」及び「CarboPak PA-1 Guard 4×50 mm」を用い、移動相として 220 mmol/L 水酸化ナトリウム水溶液、流量 0.2 mL/分の条件で測定したときの FDG 保持時間は 25 分前後である。

*3) エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として、和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として、生化学工業の「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*4) 血液培養システム

血液培養システムによる無菌試験法は、「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」のⅢ．一般試験法 11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる無菌試験法では、細菌の代謝産物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を、培養ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察することにより、試料中の細菌の有無を判定する。

本法には、オクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*5) pH 試験紙

pH 試験紙には、Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*6) ラジオ薄層クロマトグラフ法

アセトニトリル/水混液（95：5）を展開溶媒としてシリカゲル薄層クロマトグラフ法により試験を行うとき、FDG の R_f 値は、0.4 前後である。シリカゲル薄層を使用し、0.1 vol% のトリエチルアミンを含むメタノールを展開溶媒として試験を行うとき、FDG の R_f 値は、0.6 前後である。

*7) ラジオ液体クロマトグラフ法

μ Bondapak carbohydrate（日本ウォーターズ社）を充填した ϕ 3.9 mm×30 cm のカラムを使用し、アセトニトリル/水混液（85：15）を移動相として流速 1 mL/分で溶出したとき、FDG は約 6.5 分の位置に溶出される。

*8) ガスクロマトグラフ法

水素イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて測定する。カラムとして島津製作所「TSG-1 15% SHINCARBON A60/80 3.2×3100 mm」を用い、カラム温度 90℃、インジェクタ温度 180℃、FID 温度 180℃、キャリアガス N_2 70 kPa の条件で測定したときエタノール、メタノール、アセトニトリルの保持時間はそれぞれ 4.1 分、3.4 分、6.7 分前後である。

*9) アルミニウムイオン試験法

アルミニウム試験紙として、アドバンテック社「アルミチェック」を用いることができる。

*10) CIDG 測定法

電気化学検出器を備えた液体クロマトグラフ法にて行う。カラムとしてダイオネクス社「CarboPak PA-1 4×250 mm」及び「CarboPak PA-1 Guard 4×50 mm」を用い、移動相として、220 mmol/L 水酸化ナトリウム水溶液、流量 0.2 mL/分の条件で測定したときの CIDG の保持時間は 27 分前後である。

*11) 薄層クロマトグラフ法

「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」のⅢ．一般試験法 8 薄層クロマトグラフ法に準じて行う。メタノール/25% アンモニア水混液（9：1）を展開溶媒としてシリカゲル薄層クロマトグラフ法により試験を行うとき、Kryptofix 2.2.2 の R_f 値は、0.38 前後である。

4. 製造方法及び手順

1) 製造に使用する装置

製造者名：〇〇〇〇株式会社 型式：FDG 合成装置〇〇〇〇 医療機器承認番号：〇〇〇

2) 各ロットに使用する試薬類

[¹⁸F]FDG 注射液の各ロットは以下の試薬を用いて製造する。

成分の名称	成分の使用目的	使用量
[¹⁸ O]水 ([¹⁸ O]H ₂ O)	フッ化物イオン(¹⁸ F)の製造	2.5 mL
フッ化物(¹⁸ F)イオン	合成原料	〇〇 GBq ^{*1)}
マンノーストリフレート	合成原料	20 mg
アセトニトリル	反応溶媒(合成原料)	1.3 mL
0.3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 ^{*2)}	加水分解	4 mL
クリプトフィックス 2.2.2 ^{*3)}	反応試薬	20 mg
炭酸カリウム溶液 ^{*3)}	合成試薬	0.88 mL
QMA 調製用試薬 ^{*4)}	イオン交換樹脂の洗浄	10 mL
アセトニトリル	反応溶媒	0.7 mL
注射用水	製剤の溶媒	5 mL
注射用水	精製樹脂の洗浄	120 mL
	イオン交換樹脂の洗浄	60 mL
消毒用エタノール	精製樹脂の活性化	10 mL
アクセル QMA ライトカートリッジ	フッ素イオンの吸着	1 個
IC・H カートリッジ	製剤の精製(不純物の除去)	1 個
PS・2 カートリッジ	製剤の精製(不純物の除去)	1 個
アルミナカートリッジ	製剤の精製(不純物の除去)	1 個

*1) ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には、フッ化物(¹⁸F)イオンの放射能量のみを変更し、他のものに関しては、変更しないこと。

*2) 院内調製する場合、注射用水 35 mL に対し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 15 mL を溶解し、0.3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を調製する。

*3) 院内調製する場合、注射用水 2 mL に対し、炭酸カリウム 28 mg を溶解し、炭酸カリウム水溶液を調製する。アセトニトリル 7 mL に対し、クリプトフィックス 2.2.2 200 mg を溶解し調製する。使用時に、炭酸カリウム水溶液 0.2 mL とクリプトフィックス 2.2.2/アセトニトリル溶液 0.7 mL を調製する。

*4) 院内調製する場合、注射用水 100 mL に対し、炭酸カリウム 16.7 g を溶解し、1 mol/L 炭酸カリウム水溶液を調製する。

3) 製造方法

3-1) [¹⁸O]H₂O を含むターゲット水に陽子を照射して¹⁸O(p, n)¹⁸F の核反応により [¹⁸F]フッ化物イオンを製する。

3-2) 生成した担体無添加の [¹⁸F]フッ化物イオンを QMA カートリッジに吸着させる。

3-3) QMA カートリッジに吸着させた [¹⁸F]フッ化物イオンを Kryptofix 2.2.2/炭

酸カリウム溶液で脱離し、反応器に [¹⁸F]KF を導入する。

3-4) アセトニトリル溶液を加え、濃縮乾固して溶媒を除く。

3-5) マンノーストリフレートのアセトニトリル溶液を反応器に導入し、反応器を密閉状態で加熱してフッ素化を行う。次いでアセトニトリルを濃縮乾固する。

3-6) 反応器に 0.3 mol/L の水酸化ナトリウ

ムを加え、密閉状態で加熱した後、室温で攪拌しながら加水分解を行う。

- 3-7) 加水分解終了後、FDG 溶液を精製カラム(IC-Hカートリッジ, PS-2カートリッジ, アルミナカートリッジ)に通して精製し、 $0.22\ \mu\text{m}$ のメンブレンフィルタを通して注射用薬剤とする。

4) 製造手順

4-1) $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンの製造

$[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を含むターゲット水に陽子を照射して $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ の核反応により $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを製する。

4-2) アクセル QMA ライトカートリッジの調製

一昼夜以上消毒用エタノールに浸して保管した QMA カラムを取り出し、QMA 活性化用試薬 10 mL を通し、注射用水 60 mL で洗浄する。

4-3) IC-H カートリッジ, アルミナカートリッジの洗浄

一昼夜以上消毒用エタノールに浸して保管したカラムを取り出し、注射用水各 40 mL で洗浄する。

4-4) PS-2 カートリッジの活性化

消毒用エタノール 10 mL で上記カラムを活性化した後、注射用水 40 mL で洗浄する。

4-5) 合成カセットの準備

カセットを合成装置本体の所定の位置にセットする。付属の反応器やターゲット水回収バイアルのセット、 ^{18}O -水回収ライン, Waste ラインなどの配管を接続し、取り付ける。

4-6) 合成準備前確認

合成装置及びカセットの動作確認を行う。コンピュータの「Check before preparation」画面のチェックリストで準備状況を確認する。次いで「Preparation」画面で加圧テストや排気テスト、

リークテスト, 流量テスト等の準備動作を確認する。

4-7) 製品バイアルの取り付け

品質管理装置の準備を行い、製品バイアルをセットする。製品バイアルには、あらかじめ注射用水 9 mL を加える。

4-8) アクセル QMA ライトカートリッジの取り付け

QMA カートリッジをカセットの所定の位置に取り付ける。

4-9) 精製カラムの取り付け

IC-H カートリッジ, PS-2 カートリッジ, アルミナカートリッジの順に接続し、付属のエクステンションチューブを取り付け、カートリッジのリークテストを行う。リークの有無の確認後、カートリッジホルダに設置する。

4-10) 試薬の準備

試薬を各バイアルに注入し、試薬トレイにセットする。また、市販の合成キットを用いる場合は、各バイアルの準備を行う。クリプトフィックス 2.2.2 20 mg に炭酸カリウム溶液 0.88 mL とアセトニトリル 0.68 mL の混合液を溶解する。マンノーストリフレート 20 mg にアセトニトリル 1.3 mL を溶解する。アセトニトリル 0.7 mL, 0.3 mol/L 水酸化ナトリウム 4 mL, 注射用水 5 mL を準備する。試薬トレイにセットし、合成装置の所定の位置に載せる。カセットの各試薬用配管に注射針を取り付け、各試薬バイアルに注入する。

4-11) 合成直前の確認

試薬の設置ができたらコンピュータの「Check before synthesis」画面のチェックリストによりチェックを行う。

4-12) $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンの回収と合成の開始

コンピュータの回収開始ボタンを押

し、 ^{18}F フッ化物イオンを回収する。
回収終了後、合成開始ボタンを押す。
以後、上記製造方法の項に記した方法に従って自動的に ^{18}F FDGを合成する。

4-13) ^{18}F FDG の回収

合成終了後、 ^{18}F FDG 溶液は窒素ガス圧により $0.22\ \mu\text{m}$ のメンブレンフィルタを通して、製品バイアル中に回収する。

4-14) 品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

5) 合成終了後の手順

5-1) 合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし、適切に廃棄する。

5-2) 合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

5. 製品の保管条件、有効期間

用時調製し、保存は行わない。

6. 用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1) 用法・用量

120 ～ 480 MBq (2 ～ 8 MBq/kg 体重) を静脈内に投与する。その直後より撮像終了まで頻回に動脈血または動脈、静脈血の採血を行い、血漿中の放射能濃度を測定する。更に血漿中のブドウ糖濃度も測定する。投与直後より連続的な動態イメージングを行うか投与 40 ～ 90 分後より撮像する。なお、相対的なブドウ糖消費の臓器分布を画像化することのみを目的とする場合には、採血は不要である。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2) 使用上の注意または取扱いの注意

2-1) 使用上の注意

・ 一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。

・ 高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・ 妊婦、授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・ 小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない）。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・ その他

「放射性医薬品副作用事例調査報告 第16報」(日本アイソトープ協会医学・薬学会放射線医薬品安全性専門委員会)において自家製の ^{18}F FDG注射液による副作用は頭痛、悪寒を訴え発疹を生じた1例が、第28報・第29報それぞれで皮膚発赤・そう痒感2例が報告されている。

2-2) 取扱いの注意

^{18}F FDG注射液による被ばくの防止・軽減のため、放射線障害防止法、医療法、FDG合成装置○○○○取扱説明書等に則り、取り扱うこと。

7. 定期的/変更時の再バリデーション

1) 製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理、品質管理に用いる機器のうち、校正を必要とする機器について、定期的に校正を実施し、異常や経時変動がないこと、基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回 / 年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新、補修、改造などを実施し、対象設備がPET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は、影響する可能性のある品質因子につい

て最低3ロット連続で試験を実施し、適正であることを確認した後、臨床に再使用することとする。また、変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPA フィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速、差圧などを別途測定

2) 製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて、定められた手順、基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において、そのパラメータ（設

定温度・時間など）、製造に用いる原材料の規格、メーカー、製造工程そのものの変更などがあり、その変更がPET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は、影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し、適正であることを確認した後、臨床に再使用することとする。また、変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
トリフレート等の購入元変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3) 品質

a. 定期的な再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1年に1回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は、回顧的バリデーション実施時の直前10製造分について品質試験（検定）項目の平均、分散を求め、過去の蓄積データとの比較により、分散が大きくなっていないか、平均値に傾向的な変動がないかを確認し、変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや、試験に用いる機器、試薬の規格、メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能

性のある変更を実施した場合は、実際のPET 薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し、変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また、変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については、その品質因子が比較的変動しにくいものに対して、試験自体の困難さや、試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して、定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて、定期的な試験を実施し、基準内であることを

確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて、変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
比放射能	1回/年以上	品質検定記録参照
放射能の確認試験	1回/年以上	品質検定記録参照
放射性核種純度	1回/年以上	品質検定記録参照
残留溶媒試験	1回/年以上	品質検定試験参照
CIDG	1回/年以上	品質検定記録参照

添付書類

I. マンノーストリフレート分析証明書

II. $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 分析証明書

III-1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会

ポジトロン核医学利用専門委員会, ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準(2009年改定), *RADIOISOTOPES*, 58, 221-245(2009)

2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会

ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ, 「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準(2009年改定)」に関する解説, *RADIOISOTOPES*, 58, 247-289(2009)

3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会
ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ, 「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準(2009年改定)」に関する参考資料, *RADIOISOTOPES*, 58, 291-442(2009)

IV. 日本核医学会, 院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン(第2版), 平成17年10月, 核医学, 42(2005)

V. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金 医療技術評価総合研究事業 PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編, FDG-PET検査における安全確保に関するガイドライン(2005)

(ii) 塩酸を用いて加水分解する場合

製品標準書

1. 薬剤の名称, 成分

1) 名 称

2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース (^{18}F) 注射液 (^{18}F]FDG 注射液)

2) 成 分

成 分	内容量/1 mL あたり	内容量/1 回合成あたり
主 薬： 2-デオキシ-2-フルオロ-D- グルコース(^{18}F) (^{18}F]FDG)	合成終了時： 17 MBq ~ 1.7 GBq	合成終了時： 400 MBq ~ 40 GBq
他の成分等 注射用水 1 mol/L 塩酸 中和用緩衝液 ^{*1)}	0.45 mL 0.09 mL 0.45 mL	12 ~ 13 mL 2 mL 10 mL

*1) 注射用水 100 mL に対し, NaOH 536 mg, Na_2HPO_4 3.204 g を溶解して調製する。

2. 合成装置の医療機器承認番号

〇〇〇〇〇社製 FDG 自動合成装置〇〇〇〇〇 医療機器承認番号 〇〇〇〇〇

3. 原料及び製品の規格及び試験方法

1) 原材料の規格及び試験方法

a. 有機化合物 (主な原料)

1	成分名	マンノーストリフレート ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_{12}\text{S}$) ^{*1)}
2	供給元の名称と所在地	〇〇〇社 〇〇〇市〇〇〇 (外国の場合は国名も記載)
3	検査と受入れ基準:	検査: 供給元の分析証明書により, 下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 受入れ基準: 外観 白色~わずかにうすい褐色, 結晶~粉末 融点 119~122 °C 純度 98%以上 トリフレートアニオン 0.2%以下
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書のコピーは, 添付書類 I に示す。
5	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。
6	保管方法	1. 保管容器: 不活性ガスを満たし密封した褐色ガラスバイアル内に保管 2. 保管条件: 冷凍庫内 (-20 °C)

*1) マンノーストリフレートは ABX 社 (M-103 GE) より供給が可能である。

b. フッ化物 (^{18}F) イオンの製造に使用されるターゲット水 (出発物質) 並びにサイクロトロン
【ターゲット材料 (出発物質)】

1	ターゲット材料	$[^{18}\text{O}]$ 水 ($[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$)
2	供給元の名称と所在地	〇〇〇社 〇〇〇市〇〇〇 (外国の場合は国名も記載)
3	検査と受入れ基準	検査: 供給元の分析証明書または添付書類Ⅳの方法により, 下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 受入れ基準: 無色澄明の液体 純度 ($\text{H}_2\text{O} > 98\%$) または電気伝導度 ($< 150 \mu\text{S}/\text{cm}$) 粒子・異物を認めない。
4	製造のために使用するロット検査の規格	供給元の分析証明書または添付書類Ⅳの方法により, 上記受入れ基準を満たしていることを確認する。
5	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書のコピーは, 添付書類Ⅱに示す。

ターゲット材料 ($[^{18}\text{O}]$ 水) の他の供給元を以下に示す。

供給会社	分析証明書
〇〇〇社 〇〇〇市〇〇〇 (外国の場合は国名も記載)	供給元の典型的分析証明書のコピーは, 添付書類Ⅱに示す。

【フッ化物 (^{18}F) イオンの製造に使用されるサイクロトロン】

製造者名: 〇〇〇〇〇株式会社 型式: 〇〇〇

c. 製剤に含まれる他の成分

$[^{18}\text{F}]$ FDG 注射液の調製に以下の薬品等を添加する。

成分	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準 ^{*2)}
注射用水	製剤の溶媒	〇〇〇社	日本薬局方
中和用緩衝液 ^{*1)} リン酸水素二ナトリウム Na_2HPO_4 水酸化ナトリウム NaOH	pH 調整	〇〇〇社	純度 $\geq 99\%$ 添付書類 V・1 JIS 試薬特級 添付書類 V・2
塩酸 HCl	加水分解	〇〇〇社	容量分析用 (1 mol/L) 添付書類 V・3

*1) 注射用水 100 mL に対し, NaOH 536 mg, Na_2HPO_4 3.204 g を溶解して調製する。

*2) 原材料は全て, 肉眼により異常のないことを確認する。

d. その他の試薬, 溶剤, ガス, 精製カラムないし精製物質等

名称	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準 ^{*1)}
アセトニトリル	反応溶媒	〇〇〇社	純度 $\geq 99\%$, 無水 添付書類 V-4
消毒用エタノール	滅菌 精製樹脂の活性化	〇〇〇社	日本薬局方
注射用水	製剤の溶媒 精製樹脂の洗浄	〇〇〇社	日本薬局方
注射用生理食塩液	製剤の希釈	〇〇〇社	日本薬局方
アルミナカートリッジ ^{*2)}	製剤の精製 (不純物の除去)	〇〇〇社	添付書類 V-5
C18 カートリッジ ^{*3)}	製剤の精製 (不純物の除去)	〇〇〇社	添付書類 V-6
[¹⁸ F]FDG 合成用キット ^{*4)}	製剤の合成	〇〇〇社	添付書類 V-7
エクステンションチューブ	製剤の移送	〇〇〇社	医療機器承認品
フィルタ ^{*5)}	製剤の滅菌	〇〇〇社	医療機器承認品
フィルタ ^{*6)}	製品バイアルの排気	〇〇〇社	医療機器承認品
注射針	製剤の移送 製品バイアルの排気	〇〇〇社	医療機器承認品
滅菌バイアル	製剤の保存	〇〇〇社	添付書類 V-8
純窒素ガス	製剤の移送	〇〇〇社	純度 $> 99.9995\%$

*1) 原材料は全て、肉眼により異常のないことを確認する。

*2) アルミナカートリッジとしては Waters 社 (Sep-Pak plus Alumina N) 及び相当品を用いることができる。

*3) C18 カートリッジとしては Waters 社 (Sep-Pak plus tC18) 及び相当品を用いることができる。

*4) [¹⁸F]FDG 合成用キットには, [¹⁸F]FDG 合成用カセットの他, バイアル (8 個) が含まれている。

*5) 滅菌用フィルタとしては MILLIPORE 社 (Millex-GS) 及び相当品を用いることができる。

*6) 製品バイアルの排気用フィルタとしては MILLIPORE 社 (Dualex) 及び相当品を用いることができる。

e. 標準物質

以下の化合物を [¹⁸F]FDG 注射液の品質管理用として用いる。

	標準物質	供給者名称	仕様と受入れ基準
1	2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose ^{*1)}	〇〇社	添付書類 VI-1
2	2-Chloro-2-deoxy-D-glucose ^{*2)}	〇〇社	添付書類 VI-2
3	エタノール	〇〇社	添付書類 VI-3 試薬特級
4	メタノール	〇〇社	添付書類 VI-4 JIS 試薬特級
5	アセトニトリル	〇〇社	添付書類 VI-5 試薬特級

*1) 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose は SIGMA 社 (F-5006) より供給が可能である。

*2) 2-Chloro-2-deoxy-D-glucose は ABX 社より供給が可能である。

2) 製品の規格及び試験方法

2-1) 製品の規格及び試験頻度

項 目		規格値	頻 度 ^{*1)}
1	ロットあたりの容量	23 mL±2mL	毎合成後
2	放射能	—	毎合成後
3	比放射能	37 MBq/ μ mol 以上	(理論値 ^{*2)})
4	放射能半減期	105～115 分	毎合成後
5	性状	澄明	毎合成後
6	粒子の有無	認めない	毎合成後
7	エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
8	無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後 (事後)
9	pH	5.0～8.0	毎合成後
10	放射能の確認試験	511 keV にピークを認める	毎合成後
11	放射性異核種	511 keV 及び 1 022 keV 以外にピークを認めない	1 回 / 年以上
12	放射化学的純度	95%以上	毎合成後
13	化学的純度等		
13・1	エタノール	2 000 ppm 以下	1 回 / 年以上
13・2	メタノール	1 200 ppm 以下	1 回 / 年以上
13・3	アセトニトリル	164 ppm 以下	1 回 / 年以上
13・4	アルミニウムイオン	10 ppm 以下	毎合成後
13・5	CIDG	40 ppm 以下	1 回 / 年以上

*1) 頻度

- ・初めて合成を行うとき、長期間使用しなかった後、製造工程・設備・装置を変更した場合、作業従事者を変更した場合（たとえば、新しい作業者の参入）には、全ての検定を実施し、3 ロット連続して適合していることを確認すること。
- ・毎合成後：毎回の合成後、検定を実施する。
- ・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で、定期的に検定を実施する。
- ・毎合成後(事後)：使用開始前に、3 ロット連続した検定において適合するとき、これ以降の検定を事後検定とする。ただし、不適合が生じた場合、その要因を排除し、3 ロット連続した検定において適合すること。

*2) 担体を添加しない製法を用いて製し、検出器の感度の問題から製剤中に含まれる FDG の定量が困難な場合は、毎合成時、比放射能としては理論値を用いる。ただし、1 回/年以上は製品中に含まれる非放射性 FDG の量を測定し、規格値以上であることを確認する。

2-2) 製品の試験方法

項 目		試験方法
1	ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし, [^{18}F]FDG 注射液の液量を, 容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離50cmで肉眼にて観察する。
2	放射能	[^{18}F]FDG 注射液の全部または一部の放射能をガンマ線測定法 ^{*1)} により測定する。
3	比放射能	[^{18}F]FDG 注射液の放射能及び液体クロマトグラフ法を用いて測定したFDG の量から算出する ^{*2)} 。
4	放射能半減期	[^{18}F]FDG 注射液の放射能の減衰を, ガンマ線測定法 ^{*1)} に従って同じ測定条件で測定し, 放射能の半減期を算出する。
5	性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし, 鉛ガラス越し距離50cmで肉眼にて観察する。
6	粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし, 鉛ガラス越し距離50cmで肉眼にて観察する。
7	エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法 ^{*3)} を用いて行う。
8	無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム ^{*4)} を用いて行う。
9	pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙 (Whatman 社, Type CF 及び相当品) により測定する。
10	放射能の確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による ^{*1)} 。
11	放射性核種純度	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による ^{*1)} 。
12	放射化学的純度	ラジオ薄層クロマトグラフ法 ^{*5)} またはラジオ液体クロマトグラフ法 ^{*6)} にて行う。得られた放射能クロマトグラムの面積比から純度を求める。
13	化学的純度等	
13-1	エタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う ^{*7)} 。
13-2	メタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う ^{*7)} 。
13-3	アセトニトリル	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う ^{*7)} 。
13-4	アルミニウムイオン	アルミニウムイオン試験紙 ^{*8)} に試料を滴下し, 3 分間放置後, 試験紙の呈色を標準変色表と比較する。
13-5	CIDG	電気化学検出器を備えた液体クロマトグラフ法にて行う ^{*9)} 。

*1) ガンマ線測定法

[^{18}F]FDG 注射液の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は, あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ, 井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリアプレート (またはキュリーメータ) により行うものとし, その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準 (2009 年改定)」のⅢ. 一般試験法 4 ガンマ線測定法に準じる。

*2) 比放射能測定法

[^{18}F]FDG 注射液の一定量を精密に量り, 放射能をガンマ線測定法^{*1)}に従って定量する。電気化学検出器を用いる液体クロマトグラフ法により FDG 標準液について検量線を作成する。 [^{18}F]FDG 注射液の一定量について同様な試験を行い, 検量線より [^{18}F]FDG 注射液の FDG の量を求め, 比放射能を算出する。液体クロマトグラフ法において, カラムとしてダイオネクス社「CarboPak PA-1 4×250 mm」及び「CarboPak PA-1 Guard 4×50 mm」を用い, 移動相として 220 mmol/L 水酸化ナトリウム水溶液, 流速 0.2 mL/分の条件で測定したときの FDG の保持時間は 25 分前後である。

ただし, 担体を添加しない製法で製し, 物質量の定量が困難な場合 (キャリアフリー状態での合成の場合) は, 毎合成時には, 比放射能としては理論値を用いる。

*3) エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として, 和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として, 生化学工業の「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*4) 血液培養システム

血液培養システムによる無菌試験法は、「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準(2009年改定)」のⅢ. 一般試験法 11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる無菌試験法では、細菌の代謝産物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を、培養ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入で観察し、試料中の細菌の有無を判定する。

本法には、オクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*5) ラジオ薄層クロマトグラフ法

アセトニトリル/水混液(95:5)を展開溶媒としてシリカゲル薄層クロマトグラフ法により試験を行うとき、FDGの R_f 値は、0.4前後である。また、シリカゲル薄層を使用し、0.1 vol%のトリエチルアミンを含むメタノールを展開溶媒として試験を行うとき、FDGの R_f 値は、0.6前後である。

*6) ラジオ液体クロマトグラフ法

μ Bondapak carbohydrate(日本ウォーターズ社)を充填した ϕ 3.9 mm $\times$ 30 cmのカラムを使用し、アセトニトリル/水混液(85:15)を移動相として流速1 mL/分で溶出したとき、FDGは約6.5分の位置に溶出される。

*7) ガスクロマトグラフ法

水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて測定する。カラムとして島津製作所「TSG-15% SHINCARBON A60/80 3.2 $\times$ 3 100 mm」を用い、カラム温度90℃、インジェクタ温度180℃、FID温度180℃、キャリアガス N_2 70 kPaの条件で測定したときのエタノール、メタノール、アセトニトリルの保持時間はそれぞれ、4.1分、3.4分、6.7分前後である。

*8) アルミニウムイオン試験法

アルミニウムイオン試験紙として、アドバンテック社「アルミチェック」を用いることができる。

*9) CIDG 測定法

電気化学検出器を備えた液体クロマトグラフ法にて行う。カラムとしてダイオネクス社「CarboPak PA-1 4 $\times$ 250 mm」及び「CarboPak PA-1 Guard 4 $\times$ 50 mm」を用い、移動相として220 mmol/L水酸化ナトリウム水溶液、流速0.2 mL/分の条件で測定したときのCIDGの保持時間は27分前後である。

4. 製造方法及び手順

1) 製造に使用する装置

製造者名: ○○○○○○社 型式: ○○○○○○ 医療機器承認番号: ○○○○○○

2) 各ロットに使用する試薬類

[^{18}F]FDG注射液の各ロットは以下の試薬を用いて製造される。

成分の名称	成分の使用目的	使用量
マンノーストリフレート ($C_{15}H_{19}F_3O_{12}S$)	合成原料	30 mg
[^{18}O]水 ([^{18}O]H $_2$ O)	フッ化物イオン(^{18}F)の製造	2～3 mL
フッ化物(^{18}F)イオン	合成原料	○○ GBq ^{*1)}
注射用水	製剤の溶媒 精製樹脂の洗浄	12～13 mL 20 mL 以上
1 mol/L 塩酸	加水分解	2 mL
中和用緩衝液 ^{*2)}	pH 調整	10 mL
アセトニトリル	反応溶媒	4 mL
消毒用エタノール	精製樹脂の活性化	10 mL
アセトニトリル	反応溶媒	5 mL
[^{18}F]FDG 合成用キット	製剤の合成	1 セット
アルミナカートリッジ	製剤の精製 (不純物の除去)	1 個
C18 カートリッジ	製剤の精製 (不純物の除去)	2 個

*1) ここに示すより、より高放射エネルギーを用いて合成を行う場合には、フッ化物 (^{18}F) イオンの放射エネルギーを変更し、他のものに関しては、変更しないこと。

*2) 注射用水 100 mL に対し、NaOH 536 mg, Na $_2$ HPO $_4$ 3.204 g を溶解し、中和用緩衝液を調製する。

3) 製造方法

- 3-1) [^{18}O]H $_2$ O を含むターゲット水に陽子を照射して $^{18}O(p, n)^{18}F$ の核反応により [^{18}F] フッ化物イオンを製する。
- 3-2) 生成した担体無添加の [^{18}F] フッ化物イオンを4-(4-メチルピペリジニル)ピリジニウム基を有する樹脂に吸着させる。
- 3-3) 無水アセトニトリルにより水分を除去後、無水アセトニトリルに溶解した1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホン-β-D-マンノピラノース (マンノーストリフレート) を加えて反応させる。
- 3-4) 得られたフルオロテトラアセチルグルコピラノースを塩酸で加水分解し、中和用緩衝液で中和する。
- 3-5) Sep-Pak Plus tC18, Sep-Pak Alumina N カートリッジカラムにより不純物を分離除去した後、0.22 μm のメンブレンフィルターを通して注射薬剤の製法により製する。

4) 製造手順

- 4-1) 中和用緩衝液を調製

注射用水 100 mL に対し、NaOH 536 mg, Na $_2$ HPO $_4$ 3.204 g を溶解し、中和用緩衝液を調製する。

4-2) [^{18}F] フッ化物イオンの製造

[^{18}O]H $_2$ O を含むターゲット水に陽子を照射して $^{18}O(p, n)^{18}F$ の核反応により [^{18}F] フッ化物イオンを製する。

4-3) Sep-Pak Plus tC18, Sep-Pak Alumina N カートリッジカラムの活性化

消毒用エタノールで上記カラムを活性化した後、注射用水で洗浄する。

4-4) [^{18}F]FDG 合成用キットの準備

付属のシリンジ (6 本) をカセットにセットする。また、付属のバイアルにアセトニトリル (4 mL), 1 mol/L 塩酸 (2 mL), 中和用緩衝液 (10 mL) を入れ、カセットに取り付ける。マンノーストリフレート (30 mg) のバイアルをカセットに取り付ける。

4-5) [^{18}F]FDG 合成用カセットの取り付け (LOAD)

Sep-Pak Plus tC18, Sep-Pak Alumina N カートリッジカラム, その他の配管を取り

付け, ^{18}F FDG 合成用カセットを合成装置にセット, LOAD ボタンを押す。自動的にセットアップが行われレディーランプが点灯する。

- 4-6) ^{18}F フッ化物イオンの回収と合成の開始
 ^{18}F フッ化物イオンを回収し, 合成開始ボタンを押す。以後, 上記製造方法の項に記した方法に従って自動的に ^{18}F FDG が合成される。

4-7) ^{18}F FDG の回収

合成終了後, ^{18}F FDG 溶液は窒素ガス圧により $0.22\ \mu\text{m}$ のメンブレンフィルタを通して, あらかじめ注射用水 (12 ~ 13 mL) を加えた滅菌バイアル中に回収される。

4-8) 品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

5) 合成終了後の手順

原材料は単回使用とし, 適切に廃棄する。

5. 製品の保管条件, 有効期間

用時調製し, 保存は行わない。

6. 用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1) 用法・用量

120 ~ 480 MBq (2 ~ 8 MBq/kg 体重) を静脈内に投与する。その直後より撮像終了まで頻回に動脈血または動脈化静脈血の採血を行い, 血漿中の放射能濃度を測定する。更に血漿中のブドウ糖濃度も測定する。投与直後より連続的な動態イメージングを行うか投与 40 ~ 90 分後より撮像する。なお, 相対的なブドウ糖消費の臓器分布を画像化することのみを目的とする場合には, 採血は不要である。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2) 使用上の注意または取扱いの注意

2-1) 使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし, 投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので, 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦, 授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には, 原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない (現在までのところ, 十分な臨床成績が得られていない)。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・その他

「放射性医薬品副作用事例調査報告 第 16 報」(日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会) において自家製の ^{18}F FDG 注射液による副作用は頭痛, 悪寒を訴え発疹を生じた 1 例が, 第 28 報・第 29 報それぞれで皮膚発赤・そう痒感 2 例が報告されている。

2-2) 取扱いの注意

^{18}F FDG 注射液による被ばくの防止・軽減のため, 放射線障害防止法, 医療法等に則り, 取り扱うこと。

7. 定期的/変更時の再バリデーション

1) 製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理, 品質管理に用いる機器のうち, 校正を必要とする機器について, 定期的に校正を実施し, 異常や経時変動がないこと,

基準内であることを確認する。

具体例

対象機器	校正内容	校正頻度
pH メータ	本体、電極の検定	定められた検定有効期間に従う。
放射エネルギー測定装置	標準線源を用いた校正	1 回/年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新、補修、改造などを実施し、対象設備が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は、影響する可能性のある品質因子について

て最低連続 3 ロットの試験を実施し、適正であることを確認した後、臨床に再使用することとする。また、変更に関わる記録を製品標準書にファイリングすること。

具体例

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目 類縁物質の測定 残留溶媒の測定 無菌試験	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチの HEPA フィルタ交換	製造衛生管理の 測定項目	別途定める。	清浄度、風速、差圧などを別途測定

2) 製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて、定められた手順、基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

定温度・時間など）、製造に用いる原材料の規格、メーカー、製造工程そのものの変更などがあり、その変更が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は、影響する可能性のある品質因子について最低連続 3 ロットの試験を実施し、適正であることを確認した後、臨床に再使用することとする。また、変更に関わる記録を製品標準書にファイリングすること。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において、そのパラメータ（設
具体例

試験項目	試験実施項目	規格	備考
精製工程のカラム溶出 速度の変更	pH 化学的純度試験	別途定める。	3 ロットについて実施する。
トリフレート購入元 変更	検定全試験項目	別途定める。	原料規格に合致することが前提。

3) 品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1 年に 1 回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は、回顧的バリデーション実施時の直前 10 製造分について品質試験（検定）項目の平均、分散を求め、過去の蓄積データと

の比較により、分散が大きくなっていないか、平均値に傾向的な変動がないかを確認し、変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや、試験に用いる機器、試薬の規格、メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能

性のある変更を実施した場合は、実際の PET 薬剤を用いた試験を最低連続 3 ロット実施し、変更前と同等の結果を与えることを確認した後変更すること。また、変更に関わる記録を製品標準書にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については、その品

質因子が比較的変動しにくいに対して、試験自体の困難さや、試験実施による試験者(検定者)の被ばくによる不利益を考慮して、定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて、定期的な試験を実施し、基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて、変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格	備考
残留溶媒試験	1 回/年以上	別途定める。	測定法は別途定める。
放射性核種純度	1 回/年以上	別途定める。	測定法は別途定める。
CIDG	1 回/年以上	別途定める。	測定法は別途定める。

添付書類

I. マンノーストリフレート分析証明書

II. [^{18}O]H₂O 分析証明書

III. [^{18}O]H₂O 分析手順書

IV-1. Na₂HPO₄ 分析証明書

2. NaOH 分析証明書

3. 1 mol/L HCl 分析証明書

4. CH₃CN 分析証明書

5. アルミナカートリッジ分析証明書

6. C18 カートリッジ分析証明書

7. [^{18}F]FDG 合成用キット分析証明書

8. 滅菌バイアル分析証明書

V-1. FDG 分析証明書

2. CIDG 分析証明書

3. エタノール分析証明書

4. メタノール分析証明書

5. CH₃CN 分析証明書

VI. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会

ポジトロン核医学利用専門委員会、「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準(2009年改定)」, *RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245 (2009)

日本核医学会, 院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン第 2 版, 平成 17 年 10 月, 核医学, **42** (2005)

(2) アンモニア (^{13}N) 注射液

製品標準書

1. 薬剤の名称, 成分

1) 名称

アンモニア (^{13}N) 注射液 (^{13}N]NH₃ 注射液)

2) 成分

成 分	内容量/1 mL あたり	内容量/1 回合成あたり
主 薬 : [^{13}N]アンモニア	合成終了時 : ○○ MBq ~ ○○ GBq	合成終了時 : ○○ MBq ~ ○○ GBq
他の成分等 : 生理食塩液	1 mL	9 ~ 11 mL

2. 合成装置の医療機器承認番号

〇〇〇〇〇〇社製 アンモニア合成装置〇〇〇〇 医療機器承認番号：〇〇〇〇

3. 原材料及び製品の規格及び試験方法

1) 原材料の規格及び試験方法

a. アンモニア (^{13}N) の製造に使用するターゲット水(出発物質及び添加物質)並びにサイクロトロン【ターゲット水^{*1)} (出発物質)】

1	成分名	注射用水 ($[\text{H}_2^{16}\text{O}]$)
2	供給元の名称と所在地	〇〇〇社 〇〇〇市〇〇〇
3	検査と受入れ基準：	検査： 下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。 受入れ基準： 日本薬局方 注射用水 外観 無色澄明の液体
4	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。
5	保管方法	1. 保管容器：無色透明のアンプル 2. 保管温度：室温 3. 本試薬は、ここに示される保管方法で保管されるとき、検査日時より3年間有効である。

*1) ターゲット水は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【ターゲット水^{*1)} (添加物質)】

1	ターゲット材料 (添加物質)	無水エタノール (99.5) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
2	供給元の名称と所在地	〇〇〇社 〇〇〇市〇〇〇
3	検査と受入れ基準：	検査： 下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。 受入れ基準： 日本薬局方 無水エタノール (99.5 vol%以上含有) 組成及び性状 無色澄明の液体、 特異なにおいがある。
4	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。
5	保管方法	1. 保管容器：気密容器・遮光 (500 mL ガラス容器) 2. 保管条件：火気を避けて室温保存 3. 本試薬は、ここに示される保管方法で保管されるとき、検査日時より3年間有効である。

*1) ターゲット水は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【アンモニア (^{13}N) の製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：○○○○○○株式会社 型式：○○○○

b. 製剤に含まれる他の成分

アンモニア (^{13}N) 注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準 ^{*1)}
生理食塩液	製剤の溶媒 イオン交換樹脂の調整	○○○社	日本薬局方

*1) 原材料は、肉眼により異常のないことを確認する。

c. 合成に使用する試薬、カラム、消耗品、交換部品、ガス

名称	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準 ^{*1)}
消毒用エタノール	イオン交換樹脂の滅菌	○○○社	日本薬局方
注射用水	イオン交換樹脂の洗浄 不純物の除去	○○○社	日本薬局方
イオン交換樹脂 ^{*2)}	アンモニアの吸着 製剤の精製 (不純物の除去)	○○○社	添付書類
エクステンション チューブ	製剤の移送 試薬の移送	○○○社	医療機器承認品
シリンジ	製剤の移送 試薬の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬の移送 製剤の移送	○○○社	医療機器承認品
三連三方活栓	試薬の移送 製剤の移送	○○○社	医療機器承認品
三方活栓	試薬の移送 製剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ ^{*3)}	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ ^{*4)}	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
製品バイアル ^{*5)}	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤 用ガラス容器試験 法適合品
純窒素	試薬・製剤の移送	○○○社	純度> 99.9999%

*1) 原材料は全て、肉眼により異常のないことを確認する。

*2) イオン交換樹脂は Waters 社 (Sep-Pak Plus Accell CM) を用いることができる。

*3) 滅菌用フィルタは MILLIPORE 社 (Millex-GS) を用いることができる。

*4) 製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社 (Dualex) を用いることができる。

*5) 製品バイアルは、日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

2) 製品の規格及び試験方法

2-1) 製品の規格及び試験頻度

項 目	規 格 値	頻 度 ^{*1)}
1. 規格		
1-1. ロットあたりの容量	10 mL±1 mL	使用日ごとに 1 回
1-2. 放射能	—	使用日ごとに 1 回
1-3. 半減期	9.5～10.5 分	使用日ごとに 1 回
2. 性状		
2-1. 性状	澄明	使用日ごとに 1 回
2-2. 粒子の有無	認めない	使用日ごとに 1 回
3. エンドトキシン試験	150 EU 未満	使用日ごとに 1 回
4. 無菌試験	菌の発育を認めない	使用日ごとに 1 回(事後)
5. pH	5.0～8.0	使用日ごとに 1 回
6. 確認試験	511 keV にピークを認める	1 回/年以上
7. 純度試験		
7-1. 放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1 回/年以上
7-2. 放射化学的純度	95%以上	使用日ごとに 1 回
7-3. ホルムアルデヒド	2 ppm 以下	使用日ごとに 1 回

*1) 頻度

・初めて合成を行うとき、長期間使用しなかった後、製造工程・設備・装置を変更した場合、作業従事者を変更した場合（たとえば、新しい作業者の参入）には、全ての検定を実施し、3 ロット連続して適合していることを確認する。

・使用日ごとに 1 回：^[13N]アンモニア薬剤は短時間で放射能が減衰する（半減期は約 10 分）ため、本装置で合成された^[13N]アンモニア薬剤は直ちに被検者に投与される必要がある。すなわち、被検者に使用する^[13N]アンモニア薬剤を合成ごとの全てについて検定を行うことは現実的には不可能である。

したがって、頻度の「使用日ごとに 1 回」については、現実的方法として、実際に被検者に投与される^[13N]アンモニア薬剤を合成する日の最初に、試験的に^[13N]アンモニア薬剤を 1 回合成（検定合成）し、これを検定することとする。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で、定期的に検定を実施する。

・使用日ごとに 1 回（事後）：使用開始前に、3 ロット連続した検定において適合するとき、これ以降の検定を事後検定とする。ただし、不適合が生じた場合、その要因を排除し、3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

2-2) 製品の試験方法

項目	試験方法
1. 規格	
1-1. ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし, $[^{13}\text{N}]$ アンモニア薬剤の液量を容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
1-2. 放射能	$[^{13}\text{N}]$ アンモニア薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法 ^{*1)} により測定する。
1-3. 半減期	$[^{13}\text{N}]$ アンモニア薬剤の放射能の減衰を, ガンマ線測定法 ^{*1)} に従って同じ測定条件で測定し, 放射能の半減期を算出する。
2. 性状	
2-1. 性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし, 鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
2-2. 粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし, 鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
3. エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う ^{*2)} 。
4. 無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム ^{*3)} を用いて行う。
5. pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙 ^{*4)} を用いて行う。
6. 確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による ^{*1)} 。
7. 純度試験	
7-1. 放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による ^{*1)} 。
7-2. 放射化学的純度	ラジオ薄層クロマトグラフ法またはラジオ液体クロマトグラフ法 ^{*5)} にて行う。得られた放射能クロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3. ホルムアルデヒド	ホルムアルデヒド呈色試薬 ^{*6)} で測定する。

*1) ガンマ線測定法

$[^{13}\text{N}]$ アンモニア薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は, あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ, 井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリアプレート (またはキュリーメータ) により行うものとし, その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準 (2009年改定)」のⅢ. 一般試験法 4 ガンマ線測定法に準じる。

*2) エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として, 和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として, 生化学工業の「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*3) 血液培養システム

血液培養システムによる無菌試験法は, 「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準 (2009年改定)」のⅢ. 一般試験法 11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる無菌試験法では, 細菌の代謝産物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を, 培養ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入で観察し, 試料中の細菌の有無を判定する。

本法には, オクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*4) pH 試験紙

pH 試験紙には、Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*5) ラジオ液体クロマトグラフ法

カラムとして島津製作所製 Shim-Pak（内径 3.9 mm×長さ 150 mm）を使用し、室温で 5 mmol/L 硝酸を移動相とすると、 $[^{13}\text{N}]$ アンモニアの保持容量は 4.5 mL 前後である。また、カラムとしてウォーターズ社製 Nova-Pak C18（内径 3.9 mm×長さ 150 mm）を使用し、室温で 5 mmol/L PIC B-8・アセトニトリル（40：60）を移動相とすると、 $[^{13}\text{N}]$ アンモニアの保持容量は 1.25 mL 前後である。

*6) ホルムアルデヒド呈色試薬

ホルムアルデヒド呈色反応試薬として、共立理化学研究所製バックテストを使用することができる。

4. $[^{13}\text{N}]$ アンモニアの製造方法及び手順

1) 製造に使用する装置

製造者名：〇〇〇〇株式会社 型式：アンモニア合成装置〇〇〇 医療機器承認番号：〇〇〇

2) 各ロットに使用する試薬類

$[^{13}\text{N}]$ アンモニアは以下の試薬類を用いて製造される。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
10 mmol/L エタノール水溶液 ^{*1)}	$[^{13}\text{N}]$ アンモニアの製造	2.5 mL
$[^{13}\text{N}]$ アンモニア	製造物質	〇～〇〇 GBq ^{*2)}
消毒用エタノール	イオン交換樹脂の滅菌	10 mL
注射用水	イオン交換樹脂の洗浄 不純物の除去	100 mL
生理食塩液	イオン交換樹脂の調整 製剤の溶媒	40 mL
イオン交換樹脂	アンモニアの吸着 製剤の精製（不純物の除去）	1 個

*1) 注射用水 50 mL にエタノール 29 μL を添加し、十分混和する。

*2) ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には、 $[^{13}\text{N}]$ アンモニアの放射能量のみを変更し、他のものに関しては、変更しないこと。

3) 製造方法

3-1) 10 mmol/L エタノール水溶液をターゲットボックスへ充填する。

3-2) エタノールを含む注射用水に陽子を照射して $^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$ の核反応により、ターゲットボックス内で $[^{13}\text{N}]$ アンモニアを直接生成する。

3-3) 回収液をイオン交換樹脂に通して $[^{13}\text{N}]$ アンモニアを保持させ、不純成分を通過させる。

3-4) イオン交換樹脂を注射用水で洗浄し、残留する不純成分を洗い流す。

3-5) 洗浄後、生理食塩液によりイオン交換樹脂に保持された $[^{13}\text{N}]$ アンモニアを溶出し、0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4) 製造手順

4-1) ディスポーザブル部品の準備

合成に使用する一日ごとの試薬、カラム、消耗品、再利用部品を準備する。イオン交換樹脂は消毒用エタノール、注射用水の順に洗浄する。

4-2) 合成装置の準備

合成装置の所定の位置に試薬, カラム, 消耗品, 廃液バイアル, 製品バイアル, ターゲット回収ラインを取り付ける。

4-3) 合成前準備

パーソナルコンピュータよりイオン交換樹脂のコンディショニングを実施する。

生理食塩液 20 mL をイオン交換樹脂に通し, 注射用水 20 mL で洗浄する。

4-4) ターゲット水の準備

10 mmol/L エタノール水溶液をターゲットボックスへ充填する。

4-5) [^{13}N]アンモニアの製造

エタノールを含む注射用水に陽子を照射して, $^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$ の核反応により, ターゲットボックス内で [^{13}N]アンモニアを直接生成する。

4-6) [^{13}N]アンモニアの回収と合成

コンピュータの回収開始ボタンを押し, [^{13}N]アンモニアを含むターゲット水を回収する。回収終了後, 合成開始ボタンを押す。以後, 上記製造方法の項に記した方法に従って自動的に [^{13}N]アンモニアを合成する。合成終了後, [^{13}N]アンモニア溶液は窒素ガス圧により $0.22\ \mu\text{m}$ のメンブレンフィルタを通して, 滅菌バイアル中に回収する。

4-7) 合成終了後の後処理 (連続合成を実施の場合)

繰り返し合成を実施する場合, 生理食塩液 20 mL をイオン交換樹脂に通し, 注射用水 20 mL で洗浄する。

5) 品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6) 合成終了後の手順

6-1) 合成装置の再利用部品以外の消耗品と

原材料は全て一日ごとの使用とし, 適切に廃棄する。

6-2) 合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

5. 製品の保管条件, 有効期間

用時調製し, 保存は行わない。

6. 用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1) 用法・用量

240 ~ 4 800 MBq (4 ~ 80 MBq/kg 体重) を静脈内に投与し, 早期に撮像する。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2) 使用上の注意または取扱いの注意

2-1) 使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし, 投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので, 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦, 授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には, 原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない (現在までのところ, 十分な臨床成績が得られていない)。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2) 取扱いの注意

[^{13}N]アンモニア注射液による被ばくの防止・軽減のため, 放射線障害防止法, 医療法,

アンモニア合成装置○○○○取扱説明書等に
則り、取り扱うこと。

7. 定期的/変更時の再バリデーション

1) 製造設備

対象機器	校正内容	校正頻度
放射エネルギー測定装置	標準線源を用いた校正	1 回/年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新、補修、改造などを実施し、対象設備が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は、影響する可能性のある品質因子について最低 3

a. 定期的な再バリデーション

製造管理、品質管理に用いる機器のうち、校正を必要とする機器について、定期的に校正を実施し、異常や経時変動がないこと、基準内であることを確認する。

ロット連続で試験を実施し、適正であることを確認した後、臨床に再使用することとする。また、変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等の HEPA フィルタ交換	製造衛生管理の測定試験	別途定める。	風速、差圧などを別途測定

2) 製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて、定められた手順、基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において、そのパラメータ（設定

温度・時間など）、製造に用いる原材料の規格、メーカー、製造工程そのものの変更などがあり、その変更が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は、影響する可能性のある品質因子について最低 3 ロット連続で試験を実施し、適正であることを確認した後、臨床に再使用することとする。また、変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
無水エタノールの添加量（ターゲット材料）等の変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3) 品質

a. 定期的な再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1 年に 1 回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は、回顧的バリデーション実施時の直前 10 製造分について品質試験（検定）項目の平均、分散を求め、過去の蓄積データとの比較により、分散が大きくなっていないか、平均値に傾向

的な変動がないかを確認し、変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや、試験に用いる機器、試薬の規格、メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は、実際の PET 薬剤を用いた試験を最低 3 ロット連続で実施し、

変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また、変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については、その品質因子が比較的変動しにくいものに対して、試験自体の困難さや、試験実施による試験者（検

定者）の被ばくによる不利益を考慮して、定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて、定期的な試験を実施し、基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて、変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
確認試験	1回/年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回/年以上	品質検定記録参照

添付書類

1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会、ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）、*RADIOISOTOPES*, 58, 221-245 (2009)
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ、「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する解説、*RADIOISOTOPES*, 58, 247-289 (2009)
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワー

- キンググループ、「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する参考資料、*RADIOISOTOPES*, 58, 291-442 (2009)
4. 日本核医学会、院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版）、平成17年10月、核医学, 42 (2005)
 5. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業 PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編、FDG-PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005）

(3) 水 (^{15}O) 注射液

製品標準書

1. 薬剤の名称、成分

- 1) 名称：水 (^{15}O) 注射液 (H_2^{15}O 注射液)
- 2) 成分

成 分	内容量/1 mL あたり	内容量/1 回合成（捕集）あたり
主 薬： [^{15}O]水	合成（捕集）終了時： ○○ MBq ～ ○○ GBq	合成（捕集）終了時： ○○ MBq ～ ○○ GBq
他の成分等： 生理食塩液	1 mL	8 ～ 12 mL

2. 合成装置の医療機器承認番号

○○○○○○○社製 ○○型水注射液合成装置 医療機器承認番号：○○○○○

3. 原材料及び製品の規格及び試験方法

1) 原材料の規格及び試験方法

a. ^{15}O 酸素ガスの製造に使用する，ターゲットガス（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲットガス（出発物質）】

1	ターゲットガス ^{*1)}	高純度窒素ガス（酸素添加量 0.25 ～ 0.5%）
2	供給元の名称と所在地	〇〇〇社 〇〇〇市〇〇〇
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 酸素添加量：0.25～0.5% 窒素ガス純度：99.75～99.5%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前の検査	リークの有無，異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。

*1) ターゲットガスは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【 ^{15}O 酸素ガスの製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：〇〇〇〇〇〇株式会社 型式：〇〇〇〇

b. 製剤に含まれる他の成分

^{15}O 水注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名	受入れ基準 ^{*1)}
生理食塩液	^{15}O 水の捕集 ^{15}O 水の注入	〇〇〇社	日本薬局方

*1) 原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

c. ^{15}O 酸素ガス， ^{15}O 水合成に使用する消耗品^{*1)}

名称	型番・サイズ	供給者名 ^{*2)}	受入れ基準 ^{*3)}
活性炭		〇〇〇社	分析証明書
ソーダライム	小粒状	〇〇〇社	分析証明書
高純度窒素ガス （酸素添加量 0.25 ～ 0.5%）	10 L	〇〇〇社	分析証明書
純ヘリウム	10 L	〇〇〇社	純度>99.9999% 分析証明書
水素	10 L	〇〇〇社	純度>99.9999% 分析証明書
純窒素	10 L	〇〇〇社	純度> 99.9999% 分析証明書

*1) 通常， ^{15}O 酸素ガスの製造は，〇〇〇〇〇〇社製「短寿命 RI 標識化合物自動合成システム（〇〇〇〇）」（医療機器承認番号〇〇〇〇〇）のガス状標識化合物自動合成装置を用いる。

*2) 消耗品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*3) 原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

d. [¹⁵O]水捕集部に使用する消耗品, 再利用部品

名称	型番・サイズ	供給者名	受入れ基準 ^{*1)}
エクステンションチューブ	M1・50	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	M1・M50	○○○社	医療機器承認品
三方活栓	TS・TL1K	○○○社	医療機器承認品
フィルタ	Dualex SP	○○○社	医療機器承認品
注射針	18 G×38 mm	○○○社	医療機器承認品
注射針	20 G×70 mm	○○○社	医療機器承認品
バイアル瓶 ^{*2)} (バブリングバイアル)	20 mL V・20	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
バイアル瓶 ^{*2)} (トラップバイアル)	30 mL V・30	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
バイアル瓶 (WASTE バイアル)	50 mL V・50	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
バイアル瓶 (廃液バイアル)	200 mL	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
生理食塩液	500 mL	○○○社	日本薬局方

*1) 原材料は全て、肉眼により異常のないことを確認する。

*2) バイアル瓶は、日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

e. [¹⁵O]水注入部に使用する消耗品

名称	型番・サイズ	供給者名	受入れ基準 ^{*1)}
エクステンションチューブ	M1・50	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	M2・50	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	M2・M100	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	F2・M100	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	FF2・250	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	X1・50	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	X1・120	○○○社	医療機器承認品
三方活栓	TS・TL1K	○○○社	医療機器承認品
フィルタ	Vented Millex GS	○○○社	医療機器承認品
注射針	18 G×38 mm	○○○社	医療機器承認品
シリンジ	100 mL	○○○社	医療機器承認品
生理食塩液	500 mL	○○○社	日本薬局方

*1) 原材料は全て、肉眼により異常のないことを確認する。

2) 製品の規格及び試験方法

2-1) 製品の規格及び試験頻度

項 目	規 格 値	頻 度 ^{*1)}
1. 規格		
1・1. 6 分後放射能残存率	11～15%	1 回/年以上
2. 性状		
2・1. 性状	澄明	被検者ごとに 1 回
2・2. 粒子の有無	認めない	被検者ごとに 1 回
3. エンドトキシン試験	150 EU 未満	被検者ごとに 1 回
4. 無菌試験	菌の発育を認めない	被検者ごとに 1 回 (事後)
5. pH	5.0～7.5	被検者ごとに 1 回
6. 確認試験	511 keV にピークを認める	1 回/年以上
7. 純度試験		
7・1. 放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1 回/年以上
7・2. 放射化学的純度	99%以上	各被検者ごとに 1 回

*1) 頻度

- ・初めて合成を行うとき、長期間使用しなかった後、製造工程・設備・装置を変更した場合、作業従事者を変更した場合及び使用時の検定で不適合が生じた場合、全項目の検定を実施し、3 ロット連続して適合していることを確認する。
- ・被検者ごとに 1 回：被検者に対する 1 回の PET 検査では、多くの場合が複数回のカメラ撮影を行うことになる。^[15O]水注射液は短時間で放射能が減衰する（半減期は約 2 分）ため、これら一連のカメラ撮影では、その都度、放射性薬剤 ^[15O]水注射液を被検者に投与しなければならない。しかも、短時間に放射能が減衰するため、本装置で合成された ^[15O]水注射液は直ちに被検者に投与される必要がある。すなわち、被検者に使用する ^[15O]水注射液を合成ごとの全てについて検定を行うことは現実的には不可能と思われる。

したがって、頻度の「各被検者ごとに 1 回」については、現実的方法として、一人の被検者の検査（一連のカメラ撮影）時に実際に被検者に投与される ^[15O]水注射液を合成する直前に、試験的に ^[15O]水注射液を 1 回合成（検定合成）し、これを検定することとする。

- ・被検者ごとに 1 回（事後）：使用開始前に、3 ロット連続した検定において適合するとき、これ以降の検定を事後検定とする。ただし、不適合が生じた場合、その要因を排除し、3 ロット連続した検定において適合することを確認する。
- ・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で、定期的に検定を実施する。

2-2) 製品の試験方法

項目	試験方法
1. 規格	
1-1. 6分後放射能残存率	薬剤の放射能の減衰を、ガンマ線測定法 ^{*1)} に従って同一サンプルを同じ測定条件で6分間の時間において2回測定し、両者の比を求めて放射能の残存率を算出する。
2. 性状	
2-1. 性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし、鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
2-2. 粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし、鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
3. エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う ^{*2)} 。
4. 無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム ^{*3)} を用いて行う。
5. pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙 ^{*4)} を用いて行う。
6. 確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による ^{*1)} 。
7. 純度試験	
7-1. 放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による ^{*1)} 。
7-2. 放射化学的純度	ラジオガスクロマトグラフィ測定法による ^{*5)} 。(ただし、合成原料である ^[15O] 酸素ガスを製造するのに○○○○○社製「短寿命RI 標識化合物自動合成システム (○○○○)」(医療機器承認番号○○○○)のガス状標識化合物自動合成装置による ^[15O] 酸素ガスの計測結果を使用することもできる。

*1) ガンマ線測定法

^[15O]水注射液の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は、あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ、井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式放射能計測器により行うものとし、その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準(2009年改定)」のⅢ. 一般試験法 4 ガンマ線測定法に準じる。

*2) エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として、和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。この場合、最低40分の観察を行う。また比色法によるエンドトキシン測定装置として、生化学工業の「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*3) 血液培養システム

血液培養システムによる無菌試験法は、「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準(2009年改定)」のⅢ. 一般試験法 11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる無菌試験法では、細菌の代謝産物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を、培養ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入で観察し、試料中の細菌の有無を判定する。

本法には、オクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*4) pH 試験紙

pH 試験紙には、Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*5) 放射化学的純度分析

ガスクロマトグラフィ分析装置（熱伝導度検出器・放射能検出器）を使用し、

カラム : 液相として PEG 20M あるいは Carbowax 20M を使用したキャピラリーカラム
(0.53 mm×30 m 相当)

カラム温度 : 40℃

注入部温度 : 250℃

検出部温度 : 200℃

サンプル注入量: 50 μ L

放射能ピークの 99% 以上が ^{15}O 水によることを確認する。

4. ^{15}O 水の合成及び回収, 注入方法

1) 合成及び回収, 注入に使用する装置

製造者名: ○○○○株式会社 型式: ○○型水注射液合成装置 医療機器承認番号: ○○○○

2) 合成及び回収, 注入方法

2-1) 高純度窒素ガスに 0.25 ~ 0.5% の酸素ガスを添加し, 重陽子を照射して, $^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$ の核反応により生成した $^{15}\text{O}_2$ をソーダライム及び活性炭カラムを通して副生成物を除去し, ^{15}O 酸素ガスを製する。

2-2) 製造した ^{15}O 酸素ガスと水素を, 白金を触媒として反応させ, 生成された ^{15}O 水をガラス容器に捕捉し, 生理食塩液で回収して注射製剤とする。

2-3) 回収した ^{15}O 水を専用コントローラの操作画面より注入作業を行う。

5. ^{15}O 水注射液合成装置の準備, 使用手順 (操作手順も含む)

1) 準備, 使用手順

1-1) ディスポーザブル部品の準備

^{15}O 水捕集部, ^{15}O 水注入部に使用する消耗品, 再利用部品を準備する。

1-2) ^{15}O 水捕集部の準備

^{15}O 水捕集部の所定の位置にエクステンションチューブ, バイアル瓶, 注射針, 三方活栓, 生理食塩液を取り付ける。

1-3) ^{15}O 水注入部の準備

^{15}O 水注入部の所定の位置にエクステンションチューブ, 三方活栓, フィルタ, 注射針, シリンジ, 生理食塩液を取り付ける。

1-4) 準備運転

専用コントローラより 1-2) と 1-3) で準備した, シリンジ, 配管内の空気の追い出し及びバブリングバイアルへの生理食塩液の導入を行う。準備運転は STEP 1 ~ 4 までであり, STEP 1 ではシリンジの空気追い出し, STEP 2 ではバブリングバイアルに生理食塩液を満たす, STEP 3 では捕集部側の生理食塩液ラインの空気を抜く, STEP 4 では被検者への注入ラインを満たす操作を行う。各ステップは目視による液漏れ等の確認を行う。

1-5) 前合成 (コールド確認)

準備終了後, コールド確認を行う。ガス状標識化合物自動合成装置からターゲットガスを流す。パーソナルコンピュータの INJECTION CHECK の STEP を実行し, バブリングされることを確かめる。

専用コントローラの操作画面の注入モード 1 ~ 5 を実行する。モード 1 はバブリングを停止し, ^{15}O 水をチューブに引き込む。モード 2 はチューブに引き込んだ ^{15}O 水をループに引く。モード 3 は注入を実行する。モード 4 はシリンジに生理食塩液を引く。モード 5 はバブリングバイアルに生理食塩液を入れる。注入モードが正常に動作することを確認する。

1-6) 検定合成

前合成終了後、検定のための合成を行う。高純度窒素ガスに0.25～0.5%の酸素ガスを添加し、重陽子を照射して、 $^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$ の核反応により ^{15}O を製し、ガス状標識化合物自動合成装置にて副生成物を除去し、 ^{15}O 酸素ガスを製する。

ガス状標識化合物自動合成装置から ^{15}O 水合成部に ^{15}O 酸素ガスを流し、パーソナルコンピュータから合成開始命令が専用コントローラに入ると ^{15}O 酸素ガスから ^{15}O 水を合成する。 ^{15}O 水捕集部で蒸気状態の ^{15}O 水をバブリング捕集し、放射能値の上昇を確認し、必要量(400 MBq)の放射能に達したら注入モードを順番に実行する。モード3(静注)にてサンプル瓶に ^{15}O 水を注入し、検定に使用する。静注終了後、速やかにモード4,5を実施する。

2) 品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6. 臨床手順

検定に適合すれば、注入画面に切り替え臨床に進む。準備担当者と臨床検査担当者が異なる場合には、臨床検査前に装置状態の引き継ぎを行う。

臨床検査担当者は、準備が正常に行われたことと、注入モード3の条件が希望の値であることを確かめて、引き継ぐ。

臨床を実施するには、被検者への注入ラインを確保した後に、下記手順で実施する。

- ①準備画面で運転(注入)キーを押す。
- ②注入画面が表示され、RI製造量が増加する(バブリング状態となる)。
- ③所定の製造量になれば、吸引(開始)キーにて、放射能計測器内のループに ^{15}O 水を導く(注入モード1,2)。

④放射能計測器表示部の放射エネルギーが注入放射エネルギーまで減衰したら、注入(開始)キーを押す。所定の注入速度で被検者に注入される(注入モード3)。

臨床責任者は、注入している間に装置に不具合が起こっていないことを観察し、注入が安全であることを確認する。

注入終了後、自動的にバブリングバイアルに生理食塩液が満たされ、再び、バブリングを開始し、 ^{15}O 水が捕集される(注入モード4,5)。

7. 臨床の終了

臨床終了時は、終了キーを押すことで、終了モードに移行する。終了モードは、合成部を窒素パージしながら、クールダウンを行う。

終了モード移行後は、サイクロトロンの照射を停止する。

8. 臨床の中止

臨床責任者は、被検者の状態に変化が見られた場合、また、「6. 臨床手順」に示す装置の動作に異常が見られた場合には、直ちに検査を中止する。

非常停止の場合は、非常停止ボタンを押して装置を停止させ、直ちに被検者への注入ラインを外す。

9. 臨床終了後の後処理

- 1) ^{15}O 水捕集部には、放射能が残留しているので、十分に減衰を待って(30分以上)から、器具の取り外し等を行う。実行前に、安全のために放射線測定装置で残留放射エネルギーを確認する。
- 2) 合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は一日ごとの使用とし、適切に廃棄する。ただし、投与ラインは被検者ごとに交換する。
- 3) 合成及び臨床終了後の後処理は取扱説明書に従う。

10. 製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

11. 用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1) 用法・用量

＜持続投与法＞

120 ～ 480 MBq/min (2 ～ 8 MBq/kg 体重/min) を持続的に静脈内に投与し，組織での放射能が平衡に達してから撮像する。同時に動脈血中の¹⁵O 濃度を測定する。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

＜一回投与法＞

480 ～ 4 800 MBq (8 ～ 80 MBq/kg 体重) を1回静注し，直後より適当な時間撮像する。この間投与と直後より経時的に動脈血中の¹⁵O 濃度を測定する。

2) 使用上の注意または取扱いの注意

2-1) 使用上の注意

・ 一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・ 高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

重に投与すること。

・ 妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・ 小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない(現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない)。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2) 取扱いの注意

[¹⁵O]水注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，[¹⁵O]水注射液合成装置取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

12. 定期的/変更時の再バリデーション

1) 製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回/年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備がPET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3

ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPAフィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速、差圧などを別途測定

2) 製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて、定められた手順、基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において、そのパラメータ（設定

温度・時間など）、製造に用いる原材料の規格、メーカー、製造工程そのものの変更などがあり、その変更がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は、影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し、適正であることを確認した後、臨床に再使用することとする。また、変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
白金触媒等の交換、変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3) 品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1年に1回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は、回顧的バリデーション実施時の直前10製造分について品質試験（検定）項目の平均、分散を求め、過去の蓄積データとの比較により、分散が大きくなっていないか、平均値に傾向的な変動がないかを確認し、変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや、試験に用いる機器、試薬の規格、メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は、実際のPET薬剤

を用いた試験を最低3ロット連続で実施し、変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また、変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については、その品質因子が比較的変動しにくいものに対して、試験自体の困難さや、試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して、定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて、定期的な試験を実施し、基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて、変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
6分後放射能残存率	1回/年以上	品質検定記録参照
確認試験	1回/年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回/年以上	品質検定記録参照